February 1986
(edited February 1991)

# Methoxychlor

## Guideline

*The maximum acceptable concentration (MAC) for methoxychlor in drinking water is 0.9 mg/L (900 µg/L).*

## Identity, Use and Sources in the Environment

Methoxychlor ($c_{16}h_{15}cl_3o_2$) Is An Organochlorine Insecticide Used In The Control Of Livestock Parasites And A Variety Of Pests On Ornamentals, Fruits And Vegetables. Less Than 10 000 Kg Are Used Annually In Canada.[1]

Methoxychlor has a very low vapour pressure and low solubility in water (0.1 mg/L at 25°C).[2] Reported log octanol–water partition coefficients range from 3.05 to 4.30, indicating that methoxychlor has the potential to bioaccumulate; however, significant and persistent accumulation has not been demonstrated in laboratory studies.[3]

Methoxychlor released to the soil is likely to remain in the top layer as a result of its low solubility in water. Under anaerobic conditions, methoxychlor is biodegraded to dechlorinated methoxychlor and the mono- and dihydroxy derivatives of methoxychlor and dechlorinated methoxychlor; under aerobic conditions, biodegradation may be minimal. Biodegradation may also occur under anaerobic conditions in aquatic systems. Methoxychlor may adsorb to suspended solids and sediments in the water; oxidation and chemical hydrolysis are not expected to occur to a significant degree.[4] The half-life of methoxychlor in water is reported to be about 46 days.[5]

## Exposure

Methoxychlor was detected only once (in trace amounts, in Ontario) out of 984 samples of municipal and private water supplies from Prince Edward Island (1985–86), Toronto (1971–82), Ontario (1985–86), Manitoba (1986), Saskatchewan (1985) and Alberta (1978–85) (detection limits ranged from 0.005 to 10 µg/L).[6] It was not detected in 2431 surface water samples from the eastern provinces (1979–81), Ontario (1975–77), Manitoba (1983–84) and the Prairies (1971–77) (reported detection limits ranged from 0.01 to 0.05 µg/L).[6]

The theoretical maximum daily intake of methoxychlor from food is 5.7 mg/d, based on the pesticide tolerance limits set by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare.[7] Actual intake is estimated to be much lower—98 ng/d for an adult male.[8] Methoxychlor was detected only once (2.0 ppm) in 6391 samples of domestic foods analysed in the United States from 1981 to 1986 (detection limit not reported).[9]

## Analytical Methods and Treatment Technology

The concentration of methoxychlor in water may be determined by gas chromatography with electron capture detection (detection limits range from 0.002 to 5 µg/L).[10]

Coagulation/filtration reduced initial methoxychlor concentrations of 1, 5 or 10 mg/L in water by 74 to 97%, whereas softening resulted in a reduction of 48 to 97%. Granular activated carbon adsorption was 100% effective, whereas reverse osmosis removed 99 to 100%.[3]

## Health Effects

Orally administered doses of methoxychlor are rapidly absorbed and metabolized in the liver of experimental animals. In Swiss mice, 98% of an oral dose of 50 mg/kg bw of labelled methoxychlor was eliminated within 24 hours. The main metabolic pathway was O-demethylation to the monophenol—2-(p-methoxyphenol)-2-(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane—and bisphenol—2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane—and the dehydrochlorination product of the bisphenol—2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1-dichloroethylene; the metabolic products were excreted in the urine and faeces.[11] Methoxychlor was not stored in the fat of rats fed diets containing 25 ppm, but low levels were present in the fat of rats consuming 100 and 500 ppm after four

and nine weeks of treatment, respectively. Two weeks after cessation of treatment, no methoxychlor was detected in the fat.[12]

The estimated lethal oral dose for humans is approximately 6 mg/kg bw.[13] In human volunteers administered oral doses of methoxychlor of 0, 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg bw per day for eight weeks, there were no adverse effects on health, clinical chemistry or the morphology of the blood, bone marrow, liver, small intestine or testes.[14]

Rats (strain unspecified) fed dietary levels of methoxychlor of 1600 ppm for two years had reduced growth but no reduction of lifespan or histological changes. There were no adverse effects in animals exposed to 20 mg/kg bw per day for one year or 10 mg/kg bw per day for two years.[15] In rats (strain unspecified) exposed to dietary concentrations of 0, 10, 25, 100, 200, 500 or 2000 ppm of methoxychlor for two years, growth was retarded at 200 ppm and above. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to be 100 ppm, or 5 mg/kg bw per day.[16]

No significant increases in the incidence of tumours in bioassays in rats and mice have been reported.[3] The International Agency for Research on Cancer (IARC) has concluded that there is no evidence that methoxychlor is carcinogenic in animals.[13]

Methoxychlor was not mutagenic in *in vitro* microbial assays using *Salmonella typhimurium* (several strains), *Escherichia coli* WP 2 and *Saccharomyces cerevisiae* $D_3$. It was negative in the sex-linked recessive lethal assay in *Drosophila melanogaster*.[17]

Oestrogenic activity has been demonstrated for methoxychlor and its metabolites in a number of studies.[17] Methoxychlor has been found to be foetotoxic to rats at doses of 200 and 400 mg/kg bw. A dose-related increase in the incidence of wavy ribs was observed at 100, 200 and 400 mg/kg bw; this abnormality was considered to be the result of disturbed maturation rather than a teratogenic effect.[18]

## Rationale

The acceptable daily intake (ADI) of methoxychlor has been established by the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO)[19] as follows:

$$\text{ADI} = \frac{10 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.1 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 10 mg/kg bw per day is the NOAEL for growth retardation in rats[15]
- 100 is the uncertainty factor.

Based on the above ADI, the maximum acceptable concentration (MAC) for methoxychlor in drinking water is derived as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.1 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} \approx 0.9 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.1 mg/kg bw per day is the ADI established by the FAO/WHO
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of methoxychlor allocated to drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water by an adult.

## References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide registrant survey, 1986. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2nd edition (update 1—April 1988). Nottingham, England (1988).

3. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Methoxychlor. Office of Drinking Water (1985). (Rev. Environ. Contam. Toxicol., 104: 161 [1988].)

4. Hazardous Substances Database. Toxicology Data Network, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1989).

5. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. I. National Research Council, Washington, DC (1977).

6. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare (1988).

7. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Food Directorate, Ottawa (1986).

8. Gunderson, E.L. FDA total diet study, April 1982 – April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71: 1200 (1988).

9. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. and Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animal feeds for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5): 875 (1988).

10. Department of National Health and Welfare. Guidelines for Canadian drinking water quality. Compendium of methods used in Canada for analysis of drinking water. Ottawa (1984).

11. Kapoor, I.P., Metcalf, R.L., Nystrom, R.F. and Sangha, G.K. Comparative metabolism of methoxychlor, methiochlor and DDT in mouse, insects and in a model ecosystem. J. Agric. Food Chem., 18: 1145 (1970), cited in reference 3.

12. Kunze, F.M., Laug, E.P. and Prickett, C.S. The storage of methoxychlor in the fat of the rat. Proc. Soc. Exp. Med., 75: 415 (1950), cited in reference 3.

13. International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 20: 259 (1979).

14. Stein, A.A., Serrone, D.M. and Coulston, F. Safety evaluation of methoxychlor in human volunteers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 7: 499 (1965). (Cited in Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD [1984].)

15. Hodge, H.C., Maynard, E.A., Thomas, J.F., Blanchet, H.J., Jr., Wilt, W.G., Jr. and Mason, K.E. Short-term oral toxicity tests of methoxychlor (2,2-di(p-methoxy phenyl)-1,1,1-trichloroethane) in rats and dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 99: 140 (1950). (Cited in Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD [1984].)

16. Lehman, A.J. Summaries of pesticide toxicity. FDA—Unpublished study (1965), cited in reference 3.

17. National Research Council of Canada. Impact assessments in lotic environments—Methoxychlor. NRCC Publ. No. 20645, Ottawa (1983).

18. Khera, K.S., Whalen, C. and Trivett, G. Teratogenicity studies on linuron, malathion, and methoxychlor in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 45: 435 (1978).

19. FAO/WHO. Pesticide residues in food—1977. Evaluations. Data and recommendations of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, 6–15 December 1977. Food and Agriculture Organization Plant Production and Protection Paper No. 10 (Suppl.), Rome (1978).

Février 1986
(révisé en avril 1991)

# Le méthoxychlore

## Recommandation

*La concentration maximale acceptable (CMA) de méthoxychlore dans l'eau potable est de 0,9 mg/L (900 µg/L).*

## Propriétés physico-chimiques, exposition et sources de contamination

Le méthoxychlore ($C_{16}H_{15}Cl_3O_2$) est un insecticide organochloré utilisé pour lutter contre les parasites du bétail et contre une grande variété de nuisibles qui ravagent les plantes ornementales, les fruits et les légumes. Au Canada, on en utilise moins de 10 000 kg par année.[1]

La pression de vapeur du méthoxychlore est très faible et sa solubilité dans l'eau est faible (0,1 mg/L à 25°C).[2] Le logarithme des coefficients de partage octanol–eau signalés varie de 3,05 à 4,30, ce qui indique que le méthoxychlore pourrait faire l'objet d'une bioaccumulation, bien que les études de laboratoire n'aient pas révélé d'accumulation importante et persistante de ce produit.[3]

Le méthoxychlore répandu dans le sol demeurera vraisemblablement dans la couche supérieure en raison de sa faible hydrosolubilité. En anaérobiose, il est biodégradé pour former du méthoxychlore déchloré et les dérivés mono et di-hydroxy du méthoxychlore et du méthoxychlore déchloré, tandis qu'en aérobiose, la biodégradation pourrait être minimale. La biodégradation pourrait également se produire dans les conditions aérobies qui règnent dans les systèmes aquatiques. Dans l'eau, le méthoxychlore peut être adsorbé sur des solides en suspension et sur des sédiments; l'on ne s'attend pas à ce qu'il y ait oxydation et hydrolyse chimique à un degré important.[4] On a signalé que la demi-vie du méthoxychlore dans l'eau est d'environ 46 jours.[5]

## Exposition

Le méthoxychlore n'a été décelé qu'une seule fois (à l'état de traces en Ontario) parmi les 984 échantillons d'eau prélevés dans les réseaux de distribution municipaux et privés d'eau potable de l'Île-du-Prince-Édouard (de 1985 à 1986), de Toronto (de 1971 à 1982), de l'Ontario (de 1985 à 1986), du Manitoba (1986), de la Saskatchewan (1985) ou de l'Alberta (de 1978 à 1985) (limites de détection variant de 0,005 à 10 µg/L).[6] Il n'a pas été décelé dans 2 431 échantillons d'eau de surface provenant des provinces de l'Est (de 1979 à 1981), de l'Ontario (de 1975 à 1977), du Manitoba (de 1983 à 1984) ou des Prairies (de 1971 à 1977) (limites de détection signalées variant entre 0,01 et 0,05 µg/L).[6]

D'après la limite maximale de résidus tolérée par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, l'apport alimentaire quotidien maximal de méthoxychlore est, en théorie, de 5,7 mg par jour.[7] On a déterminé par estimation que l'apport réel est beaucoup faible, soit 98 ng/jour dans le cas d'un homme adulte.[8] Le méthoxychlore n'a été décelé qu'une seule fois (2,0 ppm) parmi les 6 391 échantillons d'aliments produits aux États-Unis et analysés dans ce pays de 1981 à 1986 (limite de détection non précisée).[9]

## Méthodes d'analyse et techniques de traitement

La concentration de méthoxychlore dans l'eau peut être déterminée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (limites de détection variant entre 0,002 et 5 µg/L).[10]

La coagulation–filtration a permis d'éliminer de 74 à 97 pour cent du méthoxychlore présent à des concentrations initiales de 1, 5 ou 10 mg/L, tandis que l'adoucissement a permis une réduction de 48 à 97 pour cent. L'adsorption sur granules de charbon actif s'est révélée efficace à 100 pour cent, et l'osmose inverse, de 99 à 100 pour cent.[3]

## Effets sur la santé

Les doses de méthoxychlore administrées par voie orale sont absorbées et métabolisées rapidement dans le foie des animaux de laboratoire. Chez la souris suisse, 98 pour cent d'une dose orale de 50 mg/kg p.c. de méthoxychlore marqué a été éliminée en l'espace de 24 heures. La principale voie métabolique a été la

O-déméthylation en [2-(p-méthoxyphénol)-2-(p-hydroxyphényl)-1,1,1-trichloroéthane] monophénolique et en [2,2-bis(p-hydroxyphényl)-1,1,1-trichloroéthane] diphénolique et son produit de déshydrochloration, le 2,2-bis(p-hydroxyphényl)-1,1-dichloroéthylène; les produits métaboliques ont été excrétés dans l'urine et dans les fèces.[11] Le méthoxychlore n'a pas été stocké dans le tissu adipeux de rats dont le régime alimentaire contenait 25 ppm de cet insecticide; cependant, on a décelé de faibles concentrations du produit dans le tissu adipeux de rats ayant consommé 100 et 500 ppm pendant respectivement quatre et neuf semaines. Deux semaines après l'abandon du traitement, on n'a pas décelé de méthoxychlore dans le tissu adipeux.[12]

La dose létale estimée par voie orale chez les humains est d'environ 6 mg/kg p.c.[13] On n'a pas observé d'effets défavorables sur la santé, sur les paramètres de chimie clinique ni sur la morphologie du sang, de la moelle osseuse, du foie, de l'intestin grêle ou des testicules chez des volontaires humains exposés par voie orale à des doses de 0, 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg p.c. par jour pendant huit semaines.[14]

Des rats (souche non précisée) exposés par voie alimentaire à une concentration de 1 600 ppm pendant deux ans ont eu une croissance réduite, mais on n'a pas observé de modifications histologiques ni de réduction de la longévité. On n'a pas constaté d'effets nocifs chez des animaux exposés à une dose de 20 mg/kg p.c. par jour pendant un an ou de 10 mg/kg p.c. par jour pendant deux ans.[15] Chez des rats (souche non précisée) exposés par voie alimentaire à des concentrations de 0, 10, 25, 100, 200, 500 ou 2 000 ppm de méthoxychlore, on a observé un ralentissement de la croissance à 200 ppm et plus. On a estimé que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 100 ppm, ou 5 mg/kg p.c. par jour.[16]

On n'a pas signalé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs dans les dosages biologiques réalisés chez le rat et la souris.[3] Le Centre international de recherche sur le cancer (CICR) a conclu que rien n'indique que le méthoxychlore est cancérogène chez les animaux.[13]

Le méthoxychlore ne s'est pas révélé mutagène dans des dosages microbiens *in vitro* réalisés chez *Salmonella typhimurium* (plusieurs souches), chez *Escherichia coli* WP 2 et chez *Saccharomyces cerevisiae* $D_3$. Il s'est également révélé négatif dans le test de létalité récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster*.[17]

Un certain nombre d'études ont indiqué que le méthoxychlore et ses métabolites avaient une activité oestrogénique.[17] Le méthoxychlore s'est révélé foetotoxique chez le rat à des doses de 200 et de 400 mg/kg p.c. Une augmentation liée à la dose de l'incidence des côtes ondulantes a été observée à 100, 200 et 400 mg/kg p.c.; on a jugé que cette anomalie était le résultat d'un dérèglement de la maturation plutôt qu'un effet tératogène comme tel.[18]

## Justification

L'apport quotidien acceptable (AQA) de méthoxychlore a été établi par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[19] comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{\text{10 mg/kg p.c. par jour}}{100} = \text{0,1 mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 10 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé pour le retard de croissance observé chez le rat[15]
- 100 est le facteur d'incertitude.

La concentration maximale acceptable (CMA) de méthoxychlore dans l'eau potable a été calculée à partir de l'AQA comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{\text{0,1 mg/kg p.c. par jour} \times \text{70 kg p.c.} \times \text{0,20}}{\text{1,5 L/jour}} = \text{0,9 mg/L}$$

où :

- 0,1 mg/kg p.c. par jour est l'AQA établi par la FAO et l'OMS
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de méthoxychlore attribuée à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

## Références bibliographiques


1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2e édition (première mise à jour—avril 1988). Nottingham, Angleterre (1988).

3. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Methoxychlor. Office of Drinking Water (1985). (Rev. Environ. Contam. Toxicol., 104: 161 [1988].)

4. Hazardous Substances Database. Toxicology Data Network, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1989).

5. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. I. National Research Council, Washington, DC (1977).

6. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (1988).

7. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National Pesticide Residue Limits in Food. Direction des aliments, Ottawa (1986).

8. Gunderson, E.L. FDA total diet study, April 1982 – April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71: 1200 (1988).

9. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. et Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animals feeds for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5): 875 (1988).

10. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada — Recueil des méthodes d'analyse de l'eau potable utilisées au Canada. Ottawa (1984).

11. Kapoor, I.P., Metcalf, R.L., Nystrom, R.F. et Sangha, G.K. Comparative metabolism of methoxychlor, methiochlor and DDT in mouse, insects and in a model ecosystem. J. Agric. Food Chem., 18: 1145 (1970), cité au renvoi 3.

12. Kunze, F.M., Laug, E.P. et Prickett, C.S. The storage of methoxychlor in the fat of the rat. Proc. Soc. Exp. Med., 75: 415 (1950), cité au renvoi 3.

13. Centre international de recherche sur le cancer. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 20: 259 (1979).

14. Stein, A.A., Serrone, D.M. et Coulston, F. Safety evaluation of methoxychlor in human volunteers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 7: 499 (1965). (Cité dans Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD [1984].)

15. Hodge, H.C., Maynard, E.A., Thomas, J.F., Blanchet, H.J., Jr., Wilt, W.G., Jr. et Mason, K.E. Short-term oral toxicity tests of methoxychlor (2,2-di(p-methoxy phenyl)-1,1,1-trichloroethane) in rats and dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 99: 140 (1950). (Cité dans Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD [1984].)

16. Lehman, A.J. Summaries of pesticide toxicity. FDA—Unpublished study (1965), cité au renvoi 3.

17. Conseil national de recherches du Canada. Évaluation des effets du méthoxychlore dans les milieux lotiques. Publication CNRC nº 20646, Ottawa (1984).

18. Khera, K.S., Whalen, C. et Trivett, G. Teratogenicity studies on linuron, malathion, and methoxychlor in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 45: 435 (1978).

19. FAO/OMS. Pesticide residues in food—1977. Evaluations. Data and recommendations of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, 6–15 December 1977. Food and Agriculture Organization Plant Production and Protection Paper No. 10 (Suppl.), Rome (1978).